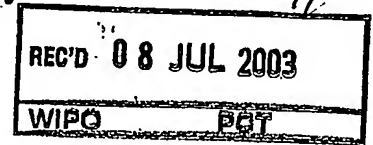


10/516727

REC'D PATENT 06 DEC 2004



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 28 196.3

Anmeldetag: 24. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazolyl-
methyl-oxiranen

IPC: C 07 D 405/06

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 30. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

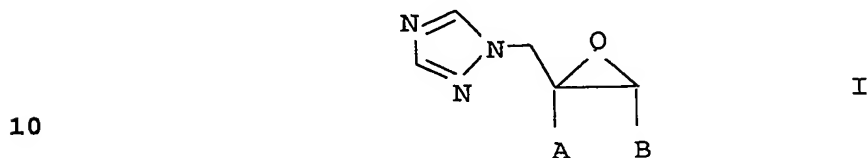
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Weihnroth

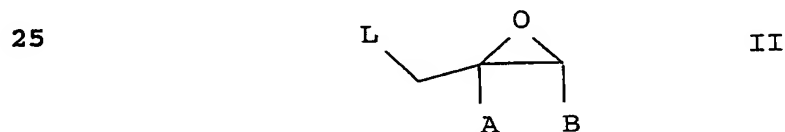
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazol-1-ylmethyloxirane-
5 nen der allgemeinen Formel I

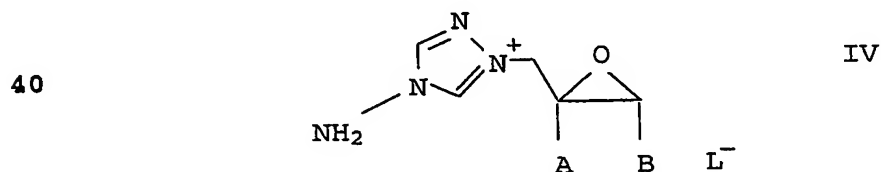
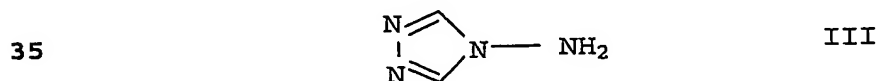


15 in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl,
C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl,
Dioxanyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis
20 drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogen-
alkyl oder Phenylsulfonyl tragen kann, dadurch gekennzeich-
net, dass man

a) ein Oxiran der Formel II,



30 in der A und B die oben genannte Bedeutung besitzen und L für
eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe steht, mit
4-Amino-1,2,4-triazol der Formel III



45

zu 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalzen der Formel IV umgesetzt und

b) die 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze IV mit Alkalinitriten und Säure zu 1,2,4-Triazol-1-ylmethyloxiranen der allgemeinen Formel I deaminiert.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der Stufe a) in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchführt.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel Alkohole, Ketone, Nitrile, Ester, Ether, Amide, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder dessen Gemische verwendet.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel Methanol, Ethanol, Butanole, Isopropanol, Pentanole, Methylglykol, Ethylglykol, Aceton, Methylethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Propionitril, Ethylacetat, Butylacetat, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder deren Gemische verwendet.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der Stufe a) bei Temperaturen von 50 bis 150°C durchführt.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der Stufe a) in Gegenwart von 0,01-5 mol-% eines Katalysators durchführt.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator quarternäre Ammoniumsalze, quaternäre Phosphoniumsalze, Betaine, nucleophile Anionen und Amine verwendet.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator Tetrabutylammoniumchlorid, 4-Dimethylsulfoniumphenolat, Cyanide, Jodide, Fluoride, DABCO, Dimethylaminopyridin oder DBU verwendet.

9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die in der Stufe a) gebildeten 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV durch Fällung und/oder Kristallisation aus der Reaktionsmischung abtrennt.

3

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fällung und/oder Kristallisation der 4-Aminotriazolinumsalze der Formel IV bei Temperaturen unter 10°C durchführt.

5 11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die in der Stufe a) gebildeten 4-Aminotriazolumsalze der Formel IV durch kontinuierliche und/oder diskontinuierliche Extraktion aus der Reaktionsmischung extrahiert.

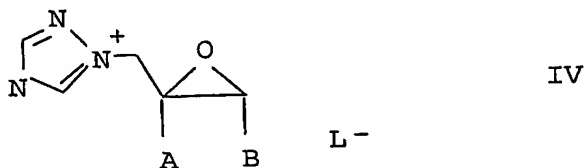
10 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die kontinuierliche und/oder diskontinuierliche Extraktion mit Wasser, ggf. in Gegenwart eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, durchgeführt.

15 13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Deaminierung der Stufe b) in wässriger Lösung durchführt.

20 14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Deaminierung der Stufe b) bei einer Temperatur von 0 bis 30°C durchführt.

15. 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalse der Formel IV,

25



30

in der A, B und L⁻ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

35 16. 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalse der Formel IV gemäß Anspruch 15, in der A und B gleich oder verschieden sind und einen durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituierten Phenylrest bedeuten.

40 17. 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalse der Formel IV gemäß Anspruch 16, in der A für 4-Fluorphenyl und B für 2-Chlorphenyl stehen.

45

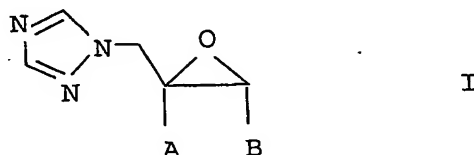
Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazolylmethyl-oxiranen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur regioselektiven Herstellung von 1,2,4-Triazol-1-yl-methyl-oxiranen der Formel I,

10



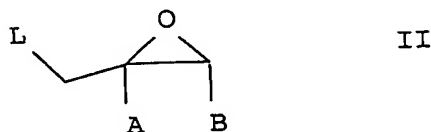
15

in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Dioxanyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis drei

20 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogenalkyl oder Phenylsulfonyl tragen kann, wobei man

a) ein Oxiran der Formel II,

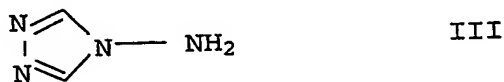
25



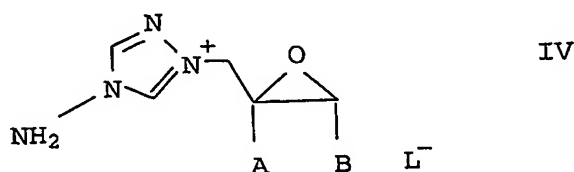
30

in der A und B die oben genannte Bedeutung besitzen und L für eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe steht, mit 4-Amino-1,2,4-triazol der Formel III

35



40



45

zu 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalzen der Formel IV umgesetzt und

- b) die 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze IV mit Alkalinitriten und Säure zu 1,2,4-Triazol-1-ylmethyloxirane der allgemeinen Formel I deaminiert.

4-Aminotriazoliumsalze IV sind Zwischenprodukte für die Herstellung von Azolylmethyloxirane. Azolylmethyl-oxirane dienen zur Herstellung von fungiziden Mitteln, insbesondere gegen Getreidekrankheiten.

Aus den EP-A 94 564, US 4,906,652, EP-A 330132 und EP-A 334 035 sind Verfahren zur Herstellung von Triazolylmethyloxirane ausgehend von einem Oxiran der Formel II und 1,2,4-Triazolin Gegenwart einer Base bekannt. Die Verfahren wurden allesamt bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktionszeit liegt bei 8-18 Stunden.

DE-A 39 36 823 beschreibt die Umsetzung von Oxiran II mit Natrium-1,2,4-triazolid on 5 h bei 75°C. Als Lösungsmittel kommen Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon zur Anwendung.

Die Aufarbeitung der enthaltenen Triazolierungsprodukte erfolgt durch Fällung mit Wasser und/oder Extraktion.

Die Verfahren des Standes der Technik sind mit einer Reihe von Nachteilen behaftet.

Bei der Triazolierung von Verbindungen der Formel II entstehen neben den gewünschten 1- auch 4-substituierte Triazole in Anteilen von 10 - 35 %.

Weiterhin entstehen durch Solvolyse und Ringöffnungsreaktionen eine Reihe von Nebenprodukten, die die Ausbeute verringern und die Isolierung und Reinigung der gewünschten Triazolylmethyl-oxirane erheblich erschweren.

Zur Reinigung der anfallenden Isomerengemische werden genannt:

Extraktion (z.B. DE-A 3218130, DE-A 3536529, DE-A 3805376, DE-A 3737888, EP-A 330132, US 4,906,652), Fällung (z.B. DE-A 3936823), Chromatografie (z.B. DE-A 3806089, Rekristallisation aus Diisopropylether (DE-A 3936823, US 4,906,652), Methyl-tert.butylether/n-Hexan (DE-A 3805376, EP-A 330132), Methyl-tert.butylether (DE-A 3737888). In allen Fällen müssen verschiedene Methoden kombiniert werden.

3

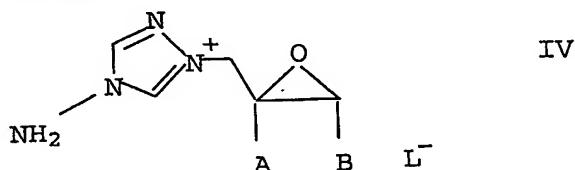
Die Reinheit der biologisch wirksamen Isomeren ist überwiegend unter 92 %, nur nach vorbeschriebener komplizierter Aufarbeitung kann man vertretbare Gehalte von über 94 % erreichen.

- 5 Aus der Literatur ist weiterhin bekannt, dass bei der Alkylierung von 4-Aminotriazolen quarternäre Triazoliumsalze IV gebildet werden, deren acyclische Aminogruppe analog zur Chemie von entsprechend 1,1-substituierten Hydrazinderivaten beispielsweise mit Natriumnitrit und HCl deaminiert werden können. Es entstehen
10 regioselektiv substituierte Triazolderivate (Houben-Weyl, E 14,479ff).

- Diese Reaktion läßt sich auch auf die Alkylierung mit Halomethylketonen übertragen (Astleford et al. J. Org. Chem. 54,731 (1989)
15 und ist für die Herstellung von antitumorkarzinogenen Wirkstoffen beschrieben, z.B. Can. Pat 2.051.281).

- Oxirane reagieren nach dem EP 618.198 unter Öffnung des Oxiranringes zu 2-Hydroxyalkyl-4-Aminotriazoliumsalzen, die zwar deaminiert werden können, aber dann zu 2-Hydroxyalkyltriazenen führen.
20 niert werden können, aber dann zu 2-Hydroxyalkyltriazenen führen.

- Nach dem dargestellten Stand der Technik war deshalb nicht zu erwarten, dass sich Verbindungen der Formel II mit 4-Aminotriazolen zu 4-Aminotriazoliumsalzen umsetzen lassen, in denen der Oxiranring erhalten bleibt.
25 ring erhalten bleibt.



30

- Überraschenderweise konnte nun ein solches Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten Triazolylmethyloxiranen dadurch gefunden werden, dass man sterisch gehinderte Oxirane II benutzt
35 und mit 4-Aminotriazolen ohne bzw. in Gegenwart von Katalysatoren zu einem quarternären Ammoniumsalz IV umgesetzt und anschließend die nicht alkylierte 4-Aminogruppe einer Deaminierung mit Alkalinitriten und einer Säure unterzieht. Dabei bildet sich die gewünschten 1-substituierte Triazolylmethyloxirane ohne Anteile von
40 Verunreinigungen oder 4-substituierten Triazolylmethyloxiranen. Die einwandfreie Bildung der erfindungsgemäßen Produkte war nicht erwartet worden, da man erstens eine Reaktion des Aminotriazoles mit dem Oxiranring zu Hydroxyalkyltriazenen erwarten und zweitens auch die Öffnung des Oxiranringes in Gegenwart einer starken
45 Säure befürchten mußte.

Im folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert.

Für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich Azolylmethyl-oxirane, die aus folgenden Ausgangsmaterialien hergestellt worden sind.

- 10 a) Oxirane der Formel II in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuran-yl, Dioxanyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogenalkyl oder Phenylsulfonyl tragen kann und L für eine nukleophil substituiertbare Abgangsgruppe steht. Die Oxirane lassen sich wie in der EP-A 94564, US 4,906,652, EP-A 330132, EP-A 334035 und DE 3936823 beschrieben herstellen.

20 Bevorzugte Ausgangsmaterialien tragen die folgenden Substituenten, wobei die Bevorzugung jeweils für sich allein oder in Kombination zu sehen ist:

A und B bedeuten vorzugsweise einen durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy substituierten Phenylrest.

25 Besonders bevorzugt bedeutet A 4-Fluorphenyl und B 2-Chlorphenyl.

30 L steht für eine nukleophil substituierte Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogenid, Alkylsulfonat, Arylsulfonat oder Alkylsulfat. Vorzugsweise bedeutet L Chlorid, Bromid, Tosylat und Mesylat. Besonders bevorzugt bedeutet L Mesylat.

- 35 b) 4-Amino-1,2,4-triazole der Formel III oder analoge Derivate.

Das erfindungsgemäß verwendete 4-Aminotriazol ist leicht aus Hydrazin und Formamid zugänglich (Houben-Weyl E 14,525).

40 Die Herstellung der erfindungsgemäßen 4-Aminotriazoliumsalze IV erfolgt üblicherweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators bei Temperaturen zwischen 0 - 150 °C.

45 Zu den bevorzugten organischen Lösungsmitteln gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, Butanole, Isopropanol, Methylglykol, Ethylglykol, etc., Ketone, wie Aceton, Methylethylketon oder Cyclohexanon, Nitrile, wie Acetonitril oder Propionitril, Ester

5

wie Ethylacetat, Butylacetat, Ether wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dioxan, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, ferner Dimethylsulfoxid, Sulfolan und entsprechende Gemische.

5

Als bevorzugte organische Lösungsmittel kommen Alkohole wie Methanol, Ethanol, isomere Butanole und Pentanole, Isopropanol, Methylglykol und Ethylglykol in Betracht.

10 Als Katalysator geeignet sind quarternäre Ammonium- und Phosphoniumsalze wie Tetrabutylammoniumchlorid, Betaine, wie 4-Dimethylsulfoniumphenolat, spezielle nucleophile Anionen, z.B. Cyanid, Jodid, Fluorid, Amine, wie Dabco, Dimethylaminopyridin oder DBU.

15 Die Katalysatoren werden in Mengen von 0,1 - 5 Mol% bezüglich der Alkylverbindung verwendet.

Die 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV können aus den Reaktionsmischungen durch Kristallisation und/oder Fällung gegebenenfalls bei tiefen Temperaturen unter 10 °C in reiner Form erhalten werden.

Die 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV werden in Wasser gelöst und mit Alkalimetallnitriten, wie Kalium- oder Natriumnitrit und starken Säuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei 0 - 30 °C behandelt.

Weiterhin ist es möglich, die benutzten Lösungsmittel durch Verdampfen zu entfernen und den Rückstand unter Umständen nach einer Abtrennung der nicht wasserlöslichen Komponenten einer Deaminierung zu unterwerfen.

Eine spezielle Variante ist die Durchführung der Aminotriazolierung in einem mit Wasser wenig mischbaren Lösungsmittel wie n-Butanol, i-Pentanol oder Tetrabutylharnstoff, unter gleichzeitiger oder nachfolgender Extraktion des quarternären Salzes mit Wasser.

Die gebildeten Triazolylmethyloxirane fallen in der Regel schon bei der Deaminierung aus der wässrigen Lösung aus. Die Fällung kann durch Neutralisation komplettiert werden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird das Verhältnis von 1- zu 4-substituierten Triazolen (Regioselektivität) auf einen Wert von über 50 angehoben. Häufig sind 4-substituiertes Triazol-derivate nicht mehr nachweisbar.

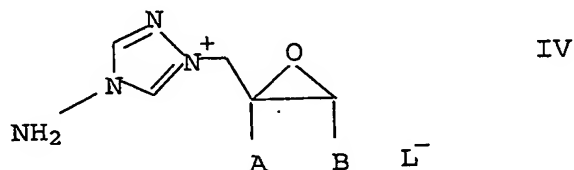
6

Das erhaltene Produkt braucht nicht mehr aufwendig gereinigt zu werden. Der Gehalt an 1-substituierten Triazol liegt in der Regel über 98 %.

- 5 Der Anteil an inaktiven Isomeren und Nebenprodukten ist erheblich gesunken und somit die ökologische Effizienz des agrochemisches Wirkstoffes wesentlich erhöht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind

- 10 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze der Formel IV,



- in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig von-
einander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl,
20 C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Dioxanyl
oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis drei
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogenalkyl
oder Phenylsulfonyl tragen kann, und in der L⁻ für das Anion einer
25 nucleophil substituierbaren Abgangsgruppe steht wie beispiels-
weise Halogenid, Alkylsulfonat, Arylsulfonat oder Alkylsulfat.

A und B bedeuten vorzugsweise einen durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl
oder C₁-C₄-Alkyloxy substituierten Phenylrest.

30

Besonders bevorzugt bedeutet A 4-Fluorphenyl und B - 2-Chlor-
phenyl.

Bevorzugt steht L⁻ für Chlorid, Bromid Tosylat und Mesylat.

35

Besonders bevorzugt bedeutet L⁻ Mesylat.

- Die für die Substituenten A, B und L genannten organischen
Molekülteile stellen Sammelbegriffe für individuelle Aufzählungen
40 der einzelnen Gruppenmitglieder dar. Sämtliche Kohlenwasserstoff-
ketten, also alle Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Phenylalkyl,
Cycloalkyl, Cycloalkenyl können geradkettig oder verzweigt sein.

45

7

Sofern nicht anders angegeben tragen halogenierte Substituenten vorzugsweise ein bis fünf gleiche oder verschiedene Halogenatome. Die Bedeutung Halogen steht jeweils für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

5

Ferner bedeuten beispielsweise:

- C₁-C₄-Alkyl: z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl;

10

- C₁-C₂-Halogenalkyl: einen C₁-C₂-Alkylrest, wie vorstehend genannt, der partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, also z.B. Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Dichlorfluormethyl, Chlor-difluormethyl, 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Bromethyl, 2-Iod-ethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2-fluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Pentafluor-ethyl.

20

- C₁-C₄-Alkoxy: z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

25

- Phenyl - C₁-C₂-Alkyl: durch einen Phenylrest substituierten C₁-C₂-Alkyl, wie Benzyl, 1-Phenylethyl und 2-Phenylethyl;

- C₃-C₆-Cycloalkyl: z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl;

30

- C₃-C₆-Cycloalkenyl: wie C₃-C₆-Cycloalkyl mit einer Doppelbindung wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl..

35

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele erläutert.

- 40 Als Oxiran II wurde in allen Fällen eine Verbindung der Formel II mit folgenden Substituenten eingesetzt: L = CH₃SO₂O-, B = 4-Fluorphenyl und A = 2-Chlorphenyl.

Beispiel 1:

45

8

142,8 g der Verbindung II (L = MeSO₂O-, cis/trans 5:95) werden mit 33,6 g 4-Amino-1,2,4-triazol und 400 ml n-Butanol 8 h auf 100 °C erhitzt. Das gebildete Aminotriazoliumsalz fällt aus der Reaktionsmischung in fester Form aus. Der Umsatz bezüglich Mesylat beträgt über 90 % (HPLC-Methode). Nach dem Abkühlen der Mischung können 110 g 4-Aminotriazoliumsalz IV abgetrennt werden (62 % Ausbeute). Die Mutterlauge kann mit dem in Lösung verbliebenen Aminotriazoliumsalz (ca. 45 g) für einen weiteren Ansatz benutzt werden.

10

Das 4-Aminotriazoliumsalz hat einen Fp. = 192 °C.

Beispiel 2:

15 142,8 g der Verbindung II (L = MeSO₂O-, cis/trans 5:95) werden in 500 ml Isopropanol gelöst und anschließend 8 h bei 80 °C mit 33,6 g 4-Aminotriazol erhitzt. Man erreicht einen Umsatz der Verbindung II von 51 % und kann aus der abgekühlten Lösung ca. 72 g 4-Aminotriazoliumsalz IV abtrennen (80 % der umgesetzten Verbindung II). Der Fp. liegt bei 193 °C.

Ein analoger Versuch in Gegenwart von 0,2 g Kaliumiodid erreicht nach 8 h einen Umsatz von 67 %.

25 Beispiel 3:

454 ml Mesylat-DMF Lösung, enthaltend 143 g Mesylat II (cis/trans 5:95) werden mit 33,6 g 4-Amino-1,2,4-triazol und 400 ml N-Methylpyrrolidon 2 h auf 130 °C erhitzt. Das gebildete Aminotriazoliumsalz IV kann nach dem Entfernen des Lösungsmittels mit Vakuum durch vorsichtiges Waschen des Rückstandes mit Aceton/MeOH gereinigt werden. Der Umsatz bezüglich Mesylat beträgt über 97 % (HPLC-Methode). Es können 140 g 4-Aminotriazoliumsalz IV isoliert werden (81 % Ausbeute). Das 4-Aminotriazoliumsalz IV hat einen Fp. = 190 °C.

Deaminierung:

Beispiel 4:

40

Durchführung

50 mMol festes 4-Aminotriazoliumsalz IV (22 g, A = 4-Fluorphenyl und B = 2-Chlorphenyl) werden in 150 ml Wasser aufgenommen und mit 110 mMol konz. Salzsäure (11 ml) versetzt. Anschließend wird auf 0 °C abgekühlt. Man läßt eine Lösung von 3,6 g (52 mMol) Natriumnitrit in 50 ml Wasser bei dieser Temperatur langsam zu-

tropfen, wobei eine schonende Gasentwicklung einsetzt. Nach beendeter Zugabe läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und neutralisiert anschließend mit verdünnter Kaliumcarbonat-Lösung (~ 50 ml einer 15 %igen wässrigen Lösung). Das ausfallende Produkt wird 5 abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 95 %, Fp. 136 °C, Gehalt: 98,5 %b trans-Epoxiconazol (trans bez. A und B).

10 Beispiel 5:

Extraktion

142,8 g der Verbindung II werden in 500 ml n-Butanol gelöst und
15 anschließend 7 h mit 33,6 g 4-Aminotriazol erhitzt. Man erreicht einen Umsatz der Verbindung II von 83 %. Nach der Zugabe von 100 ml Toluol extrahiert man die organische Phase dreimal mit jeweils 500 ml Wasser. Die wässrige Lösung wird auf 0 - 5 °C gekühlt, mit 160 ml 18 % HCl acidifiziert und anschließend portionsweise mit einer Lösung von 27,6 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser versetzt (N₂O-Entwicklung). Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus, der nach dem Waschen mit MeOH/Wasser und Trocknen bei 80 °C 65 g isomerenfreies trans-Epoxiconazol ergibt. Aus der Mutterlauge können nach dem Neutralisieren mit 2N NaOH noch etwa
25 18 g unreineres Epoxiconazol erhalten werden.

Ausbeute an reinem Produkt bezüglich der Verbindung II: 59,3 %, gehalt: 97,9 % trans-Epoxiconazol, Fp. von 136 °C.

30 Die organische Phase kann für einen weiteren Ansatz benutzt werden, wobei man das zugegebene Toluol durch Abdestillieren zurückgewinnt und erst bei der Extraktion wieder zusetzt.

Beispiel 6:

35

142,8 g der Verbindung II werden in 500 ml n-Butanol gelöst und anschließend 12 h mit 33,6 g 4-Aminotriazol erhitzt. Man erreicht einen Umsatz der Verbindung II von 97 %. Nach dem vorsichtigen Entfernen des Lösungsmittels bei 8 mbar und 60 °C wird der Rückstand in 1000 l Wasser aufgelöst und zweimal mit 100 ml Toluol nicht umgesetzte Verbindung II extrahiert.

Die wässrige Lösung wird auf 0 - 5 °C gekühlt, mit 160 ml 18 % HCl acidifiziert und anschließend portionsweise mit einer Lösung von
45 27,6 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser versetzt (N₂O-Entwicklung). Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Nach 4 h wird mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und abgesaugt. Man erhält nach

10

dem Waschen mit MeOH/Wasser und Trocknen bei 80 °C 143 g isomeren-
freies trans-Epoxiconazol.

Ausbeute: 83 %

5 Fp. 136 °C

Gehalt: 98,7 %

Beispiel 7:

10 Extraktive Eintopfreaktion

Durchführung:

35,6 g der Verbindung II (L = MeSO₂O-, cis/trans 5:95, 100 mMol)
15 werden in 200 ml Tetrabutylharnstoff aufgenommen und mit 8,8 g
(105 mMol) 4-Amino-1,2,4-triazol sowie 200 ml Wasser unter Zugabe
von Tetrabutylammoniumchlorid versetzt. Anschließend wird 4 Stun-
den am Rückfluss gekocht (Umsatz bez. auf Verbindung II ca.
30 %). Das Reaktionsprodukt geht hierbei in der wässrigen Phase
20 in Lösung, während nicht umgesetzte Alkylverbindung sowie über-
schüssiges Aminotriazol in der nicht mischbaren, organischen
Phase verbleibt. Man läßt abkühlen und trennt die wässrige Phase
ab. Die organische Phase kann rückgeführt werden.

25 Die wässrige Phase wird mit der 2,2fachen molaren Menge an konz.
Salzsäure versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Man läßt die ent-
sprechende molare Menge an Natriumnitrit, gelöst in 50 ml Wasser,
bei dieser Temperatur langsam zutropfen, wobei eine schonende
Gasentwicklung einsetzt. Nach beendeter Zugabe läßt man auf Raum-
30 temperatur erwärmen und neutralisiert anschließend mit verdünnter
Kaliumcarbonatlösung. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt,
mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute (bezogen auf eingesetzte Alkylverbindung): 8,2 g trans-
35 Epoxiconazol (80 % bez. auf umgesetzte Verbindung II).

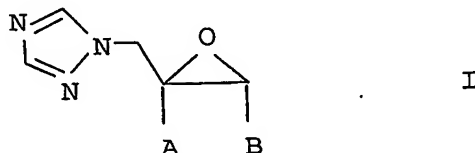
Verfahren zur Herstellung 1,2,4-Triazolylmethyl-oxiranen

Zusammenfassung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazol-1-ylmethyloxiranen der allgemeinen Formel I

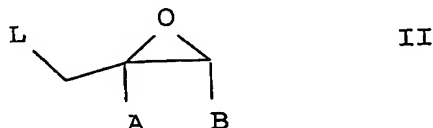
10



- 15 in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig von-
einander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl,
C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Dioxanyl
oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis drei
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro,
20 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogenalkyl
oder Phenylsulfonyl tragen kann, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein Oxiran der Formel II,

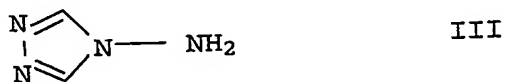
25



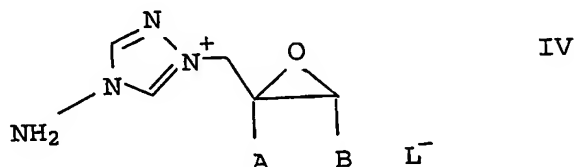
30

in der A und B die oben genannte Bedeutung besitzen und L für
eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe steht, mit
4-Amino-1,2,4-triazol der Formel III

35



40



45

zu 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalzen der Formel IV umgesetzt und

2

- b) die 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze IV mit Alkalinitriten und Säure zu 1,2,4-Triazol-1-ylmethyloxiranen der allgemeinen Formel I deaminiert,

5 sowie 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV als Zwischenprodukte.

10

15

20

25

30

35

40

45